

# Ефективність та безпека застосування комбінованого препарату заліза у дітей із залізодефіцитними станами (Огляд літератури, власні дослідження)

Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак, О.В. Хомич

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

У статті узагальнені власні дані та представлений науковий огляд медичної літератури, який присвячений аналізу проблеми лікування залізодефіцитних станів препаратами заліза у дітей. На сьогодні спостерігається значна поширеність залізодефіцитних станів у дітей. У роботі проаналізовано клініку залізодефіцитних станів та охарактеризований їхній взаємозв'язок з іншими дефіцитними синдромами, а саме: дефіцитом міді та марганцю. Показана роль останніх у розвитку залізодефіцитних станів.

З урахуванням полідефіцитного стану при залізодефіциті у дітей проаналізовано можливості застосування комбінованого препарату – глюконату заліза у комбінації з марганцем глюконатом і глюконатом міді. Застосування такого комбінованого препарату покращує результати лікування залізодефіцитних станів, причому показники крові та вміст заліза нормалізуються швидше порівняно із застосуванням інших монопрепаратів заліза. Наведені особисті дані щодо терапії залізодефіцитного стану, поєднаного із патологією жовчовивідних шляхів у дітей.

**Ключові слова:** залізодефіцит, залізодефіцитна анемія, діагностика, лікування, залізовмісний препарат, Тотема.

## The efficacy and safety of using a combined iron supplement in children with iron deficiency conditions (Literature review, own research)

Yu. V. Marushko, T. V. Hyschak, O. V. Khomych

The article summarizes our own data and presents a scientific review of the medical literature, which is devoted to the analysis of the problem of treatment of iron deficiency with iron supplements in children. At present, there is a high prevalence of iron deficiency in children. In the article we characterized clinic of iron deficiency states and also we analyzed their interrelation with other deficiency syndromes, such as copper and manganese deficiency. We shown the role of the copper and manganese deficiency in the development of iron deficiency.

We analyzed the possibilities of using a combined drug – iron gluconate combined with manganese gluconate and copper gluconate because of the polydeficiency in iron deficiency in children. The use of such combination drug improves the results of the treatment of iron deficiency conditions at what blood parameters and iron content normalize faster compared to the use of other iron mono-drugs. Also are given the personal data on the treatment of iron deficiency combined with pathology of the biliary tract in children.

**Keywords:** iron deficiency, iron deficiency anemia, diagnosis, treatment, iron-containing drug, Totema.

## Эффективность и безопасность применения комбинированного препарата железа у детей с железододефицитными состояниями (Обзор литературы, собственные исследования)

Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак, О.В. Хомич

В статье обобщены собственные данные и представлен научный обзор медицинской литературы, посвященный анализу проблемы лечения железододефицитных состояний препаратами железа у детей. На сегодня наблюдается высокая распространенность железододефицитных состояний у детей. В работе проанализирована клиника железододефицитных состояний и охарактеризована их взаимосвязь с другими дефицитными синдромами, а именно: дефицитом меди и марганца. Показана роль последних в развитии железододефицитных состояний. С учетом полидефицитного состояния при железододефиците у детей проанализированы возможности применения комбинированного препарата – глюконата железа в комбинации с марганцем глюконатом и глюконатом меди. Применение такого комбинированного препарата улучшает результаты лечения железододефицитных состояний, причем показатели крови и содержание железа нормализуются быстрее по сравнению с применением других монопрепаратов железа. Приведены собственные данные относительно терапии железододефицитного состояния, сочетанного с патологией желчевыводящих путей у детей.

**Ключевые слова:** железододефицит, железододефицитная анемия, диагностика, лечение, железосодержащий препарат, Тотема.

Мікроелементози у дітей – актуальна проблема сьогодення, а залізодефіцитні стани серед них посідають провідне місце, оскільки є головною причиною залізодефіцитної анемії [8, 9, 18, 27, 28, 37]. За даними ВООЗ, у світі близько 800 млн жінок та дітей віком 6–59 міс страждають залізодефіцитними станами, що відповідає майже третині вагітних та понад 40% дітей [26]. Залізодефіцитну анемію діагностують від 6–18% до 47,4% дітей [4, 13, 26, 47].

Статистичні дані свідчать про тенденцію до підвищення частоти виявлення залізодефіцитних анемії, особливо серед дітей із малозабезпечених сімей [10].

Основними причинами розвитку залізодефіцитного стану є недостатнє надходження заліза з їжею або його над-

мірні втрати, проте мають значення й інші фактори ризику, що погіршують засвоєння заліза в організмі дитини, серед них – хвороби травного тракту, що погіршують реабсорбцію заліза. Причинами недостатнього надходження заліза у дітей першого року життя є штучне вигодовування неадаптованими молочними сумішами, вигодовування коров'ячим або козиним молоком, неповноцінне харчування матері-годувальниці. У підлітковому віці до цього переліку додається підвищена потреба в залізі та інших мікроелементах у зв'язку з інтенсивним ростом і гормональною перебудовою [2, 19].

Залізодефіцитні стани поширені у всіх вікових групах населення, але максимальний ризик їх виникнення мають діти

раннього віку, підлітки, жінки дітородного віку і люди похилого віку [5, 16, 26].

Метою роботи стало узагальнення даних щодо залізодефіцитних станів у дітей та можливостей ефективної корекції залізодефіциту.

Клінічні симптоми дефіциту заліза можуть бути доволі різноманітні. На початку хвороба перебігає безсимптомно, але потім з'являються загальна слабкість, блідість, астенизація, койлоніхія, ангулярний стоматит, глосит, мембрани стравоходу та глотки, тахікардія, головний біль, дзвін у вухах, порушення смаку. При більш тяжкому ступені залізодефіцитної анемії можуть виникати загальна втома, задишка під час фізичного навантаження, дисфагія. Наслідком дефіциту заліза в організмі є не тільки гематологічна симптоматика, а й розлад функцій усіх клітин, особливо у високоаеробних тканинах.

Дефіцит заліза може призводити до зниження працездатності у дорослих, уповільнення фізичного і розумового розвитку дітей і підлітків [46]. У низці досліджень було продемонстровано, що навіть латентний дефіцит заліза впливає на здатність до навчання дівчат-підлітків, викликає почуття втоми у дорослих жінок і впливає на зорові і слухові функції немовлят [3].

Нестача заліза погіршує стан шкіри, репарацію слизових оболонок (уповільнення загоєння виразкових дефектів слизової оболонки при неспецифічному виразковому коліті та хворобі Крона). У хворих на анемію спостерігаються головний біль, порушення сну, розлади статевої функції та ін., що в цілому визначається як сидеропенічний синдром та значно знижує якість життя хворих [40].

Слід враховувати, що сидеропенічний синдром має деякі спільні риси із синдромом вегетативної дисфункції (СВД), що треба враховувати при веденні дітей із СВД, що перебігає на тлі залізодефіцитного стану.

Згідно із сучасними рекомендаціями, лікування залізодефіцитної анемії проводиться пероральними препаратами заліза, а в разі їхньої непереносимості чи наявності протипоказань до їх застосування або при необхідності швидко відновити запаси заліза – парентеральними препаратами заліза. У крайніх випадках і за життєвими показаннями використовують гемотрансфузію [38].

Вибір препарату заліза насамперед визначається його біодоступністю та ефективністю застосування. Як показали клінічні та експериментальні дослідження, при пероральному застосуванні біодоступність солей двовалентного заліза у кілька разів вища порівняно із солями тривалентного заліза – у середньому 30–40% та 10% відповідно (рівень доказовості 1A) [17, 21]. Це пояснюють різними механізмами всмоктування. Доведено, що в кишечнику залізо переважно всмоктується у двовалентній формі. Для цього  $Fe^{2+}$  їжі або медичного препарату за допомогою мідь-залежної фероредуктази на апікальній мембрані ентероцитів відновлюється до  $Fe^{2+}$  та через марганець-залежні білки-транспортери двовалентних металів потрапляє в ентероцит. Потім через білок феропортин на базальній мембрані потрапляє в кров'яне русло, де за допомогою мідь-залежних ферооксидаз окислюється до  $Fe^{3+}$  та зв'язується із транспортним білком трансферином. Тобто препарати тривалентного заліза адсорбуються шляхом активного (енергозалежного) транспорту – так само, як негемове залізо у складі харчових продуктів; а двовалентні солі заліза вільно проникають через канали білків-транспортерів та феропортин, що і пояснює їхню високу біодоступність [44, 45].

Сучасні рекомендації щодо лікування залізодефіцитних станів зазначають, що хоча препарати тривалентного заліза краще переносяться і мають менше побічних ефектів, проте, враховуючи значно кращу засвоюваність двовалентного заліза, при лікуванні анемії перевагу слід віддавати препаратам, які містять двовалентну форму заліза [38].

Професором Луфті та його командою було проведено порівняння ефективності та безпеки профілактики залізодефіцитної анемії глюконатом заліза та комплексом залізополімальтози у здорових дітей. За даними дослідження дітям віком від 4 міс до 1 року у випадковому порядку було призначено вживання одного з досліджуваних препаратів. Визначався рівень гемоглобіну в крові, гематокрит, середній об'єм еритроцитів, залізо, феритин та трансферин у сироватці крові та їхній вплив на організм дітей. Серед 105 дітей, що пройшли повний курс терапії, 53 дитини приймали глюконат заліза, а 52 дитини – комплекс залізополімальтози. По завершенню дослідження середній рівень гемоглобіну був значно вищим у групі, де дітям давали глюконат заліза ( $12,04 \pm 0,09$  g/dL проти  $11,68 \pm 0,11$  g/dL;  $p=0,014$ ). Побічні ефекти (блювання, нудота, діарея, закрп, знебарвлення зубів) були дещо частішими у групі дітей, які приймали глюконат заліза. Отже, було доведено, що глюконат заліза є більш ефективним, а комплекс залізополімальтози має кращу переносимість [14].

Серед різноманітних сполук заліза у клінічній практиці застосовуються солі двовалентного заліза, переважно сульфат заліза у зв'язку з його високою біодоступністю та невеликою вартістю. Проте крім нього існують багато інших солей (глюконат заліза, фумарат, карбонільне залізо і полісахарид-залізо та інші), що продемонстрували ефективність у клінічній практиці [20].

За даними Hematology Am Soc Hematol Educ Program та інших авторів, пероральне застосування двовалентного заліза є першою лінією лікування залізодефіцитної анемії, хоча і не переноситься легко внаслідок окислювальних властивостей заліза, що чинить несприятливий вплив на слизову оболонку травного тракту [15, 24].

Для підвищення ефективності феротерапії та зменшення побічних ефектів застосовують комбіновані препарати, що дозволяють досягти гарного ефекту в лікуванні.

За даними літератури, кращий ефект лікування забезпечують комбінації заліза та інших мікроелементів, зокрема марганцю і міді. За даними різних авторів, у метаболізмі заліза в організмі людини бере участь 22 марганцевих білка і 9 копроензимів [1, 7, 28, 33, 34].

Існують повідомлення про те, що монотерапія препаратами заліза не враховує взаємодії між мікроелементами і тому може супроводжуватися підвищеною кількістю побічних ефектів, а в разі дефіциту міді (недоношеність, період активного росту, целиакія, амілоїдоз кишечника, застосування препаратів цинку, синдром Менкеса) може викликати або перевантаження організму залізом, або рефрактерність до даного лікування. Відомо, що мідь входить до складу ензиму церулоплазміну, який здійснює перетворення двовалентного заліза на тривалентне [7, 30]. Мідь необхідна для надходження заліза в мітохондрії. Її нестача призводить до скорочення тривалості життя еритроцитів, хоча її безпосередня роль у процесах гемопоєзу залишається неясною. Дія міді на обмін заліза реалізується через феррохелатазу, що включає залізо до складу гема. Крім того, вона підвищує абсорбцію заліза в кишечнику і забезпечує зв'язування абсорбованого заліза із залізов'язуючим білком – трансферином. Нестача міді викликає перевантаження організму залізом, а нестача заліза призводить до збільшення утримання міді у печінці [7, 30].

Марганець також є одним із незамінних мікроелементів, що міститься в мітохондріях. Він сприяє мобілізації плазмового заліза, служить кофактором багатьох мультиферментних систем, таких, як синтез нуклеїнових кислот і метаболізм різних гормонів. Марганець – це есенціальна частина супероксиддисмутази, що відіграє ключову роль в регуляції вільнорадикальних процесів клітинного метаболізму, зокрема реалізації функції тромбоцитів, забезпеченні нормальної секреції інсуліну, синтезу холестерину, регулювання хондрогенезу тощо. Крім того, є дані про участь марганцю в синтезі функціонально здатних молекул гемоглобіну [6, 11].

Сполучення марганцю і міді потрібні для активації антиоксидантних систем організму, які нівелюють певну токсичність іонів заліза [12]. Ці мікроелементи забезпечують механізми всмоктування заліза в кишечнику та його утилізацію в тканинах організму. Роботами останніх років показано, що процеси окислення та відновлення заліза в ендосомах, його перенесення через мембрани клітинних органел відбуваються за участю білків, які містять мідь та марганець [6, 7, 41].

Іони міді та марганцю входять до складу найважливіших антиоксидантів (супероксиддисмутази в клітинах та церулоплазмину в сироватці крові). Встановлено, що застосування монопрепаратів заліза може зменшувати синтез Mn-супероксиддисмутази в мітохондріях, оскільки залізо конкурує із марганцем за ділянку зв'язування на рівні транскрипції цього ферменту, тоді як комбінація заліза із марганцем забезпечує нормальний синтез цього антиоксидантного ферменту [12, 25].

Встановлено, що включення до складу феропрепарату солей міді та марганцю позитивно впливає на біодоступність та утилізацію заліза, нормалізує процеси еритропоезу та поліпшує показники ефективності лікування [31–34].

У дослідженнях Т.Н. Сокур було виявлено, що у 60% вагітних при недостатньому надходженні в організм заліза виникає полідефіцитний стан [43].

У роботах А.Н. Кверзерелі-Коладзе було досліджено ефективність комбінованого препарату заліза з міддю та марганцем (Тотема) при лікуванні залізодефіцитної анемії у дітей раннього віку із супутнім дефіцитом міді. Було досліджено 42 пацієнти віком від 4 міс до 3 років із встановленою і лабораторно підтвердженою залізодефіцитною анемією. Дітям був запропонований комбінований препарат заліза з мікроелементами для лікування. За даними вчених було виявлено добру переносимість та засвоюваність препарату. Також авторами було виявлено зв'язок дефіциту міді та церулоплазмину з перебігом залізодефіцитної анемії. Було доведено, що зниження показників міді, церулоплазмину, каталази і підвищення концентрації малонового діальдегіду свідчить саме про порушення в антиоксидантній системі, що зі свого боку впливає на перебіг залізодефіцитної анемії та потребує комплексного лікування. Також за даними дослідження було встановлено зміну рівня IL-3 на фоні феротерапії, його показник достовірно підвищився під час проведеного лікування комбінованим препаратом заліза, міді та марганцю (Тотема). Саме застосування комбінованого препарату заліза стимулює антиоксидантну систему та пришвидшує одужання [33, 39].

Отже, саме комбінація заліза з мікроелементами, такими, як марганець та мідь сприяє нормалізації основних гематологічних (гематокрит, вміст гемоглобіну) і біохімічних показників (сироваткового заліза, залізозв'язуючої здатності сироватки і феритину) вже через 1 міс лікування. При цьому паралельно зі змінами показників крові покращується якість життя хворих [29].

У роботах Е.Н. Семенової та Н.І. Стулкова було зроблено висновок, що комбінація глюконат Fe II + Cu + Mn володіє в 2–3 рази кращою переносимістю порівняно із сульфатом заліза II і так само добре переноситься, як препарати тривалентного заліза (рівень доказовості 1A) [22, 41, 44].

Синергічна дія трьох елементів (заліза, міді та марганцю) сприяє швидкому збільшенню гемоглобіну: на 31% за 7–8 днів у дітей і підлітків з легкої залізодефіцитної анемією і на 63% за 14–15 днів при анемії середнього ступеня тяжкості [41].

За нашими даними виявлений вплив комбінованого препарату заліза, міді, марганцю (Тотема) на показники обміну заліза та перебіг хронічної патології жовчовивідних шляхів (ХПЖВШ) у дітей старшого шкільного віку із захворюваннями біліарного тракту та залізодефіцитними станами. Досліджено 39 дітей віком 11–16 років із ХПЖВШ (у 74% виявлено анемію I ступеня, у 26% – латентний залізодефіцит). Пацієнти основної групи з 5-го дня перебування у стаціонарі додатково одержували препарат Тотема, дітям контрольної групи надано рекомендації щодо раціонального харчування з включенням продуктів, багатих на залізо. Дітей обстежували протягом 6 міс, було виявлено, що корекція обміну заліза і мікроелементів у пацієнтів з ХПЖВШ сприяє не лише ліквідації астеновегетативної симптоматики й інших клінічних проявів дефіциту заліза, але й більш повній і стійкій клінічній ремісії захворювань жовчовивідних шляхів. Також було доведено гарну переносимість і засвоюваність препарату, зазначено, що діти з патологією біліарної системи потребують обстеження на залізодефіцитні стани [35–37].

Включення мікроелементів міді та марганцю до складу препарату заліза поліпшує переносимість лікування анемії, зменшує токсичний вплив на слизову оболонку травного тракту та інші органи [44, 45].

Перевага питного розчину глюконату заліза у поєднанні з марганцем і міддю, порівняно з таблетованими аналогами, полягає в більш високій біодоступності, завдяки чому на курс лікування потрібні менші кумулятивні дози елементарного заліза. Відповідно, кінцевий профіль небажаних явищ більш сприятливий [42].

При застосуванні препарату Тотема побічні явища у дорослих зустрічаються нечасто – у 2–11% досліджуваних, серед них виділяють такі, як неприємний присмак у роті при довготривалому вживанні препарату, потемніння емалі зубів, блювання та нудоту, діарею, закрепи. Клінічна ефективність застосування препарату Тотема у лікуванні залізодефіцитної анемії у дорослих – гематологічна відповідь та покращення якості життя [42]. За даними С.В. Семочкина (2012), серед дорослих пацієнтів нудота і блювання спостерігалися лише в 4% випадків [42].

Згідно з нашими даними, побічних ефектів при вживанні препарату Тотема у дітей практично не було виявлено [36–38]. Дослідження О.Г. Шадріна та співавторів (2017) продемонстрували швидку гематологічну відповідь та високий рівень безпеки застосування препарату Тотема в педіатрії, причому побічних реакцій не було виявлено [23].

Отже, залізодефіцитні стани залишаються актуальною проблемою клінічної медицини, а застосування комбінації дво- і тривалентного заліза з мікроелементами, а саме міддю та марганцем, підвищує клініко-гематологічну ефективність терапії залізодефіцитів і покращує переносимість та засвоюваність заліза.

### Сведения об авторах

**Марушко Юрий Владимирович** – Кафедра педиатрии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Т. Шевченко, 13; тел.: (044) 234-40-62. E-mail: iurii.marushko@gmail.com  
ORCID ID:0000-0001-8066-9369

**Гицак Татьяна Витальевна** – Кафедра педиатрии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Т. Шевченко, 13; тел.: (044) 234-40-62. E-mail: tgischak@i.ua  
ORCID ID:0000-0002-7920-7914

**Хомич Ольга Викторовна** – Кафедра педиатрии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Т. Шевченко, 13; тел.: (044) 234-40-62. E-mail: khomychov@gmail.com  
ORCID ID:0000-0001-9272-7159

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Akio I.A. (2020). Conventional and novel impacts of ferric citrate on iron deficiency anemia and phosphorus metabolism in rats. *Journal of veterinary Medical science*. 82 (3): 379-389.
- Alan R. (2018). Looking Behind the Iron Curtain. *Cohen Pediatrics*. 6:142-145
- Algarin C., Peirano P., Garrido M., et al. (2003). Iron deficiency anemia in infancy: long-lasting effects on auditory and visual system functioning. *Pediatr Res*. 53: 217-223.
- Allali S., Brousse V., Sacri A.S., Chalumeau M. & Mariane de Montalembert M. (2017). Anemia in children: prevalence, causes, diagnostic work-up, and long-term consequences. Published online. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17474086.2017.1354696>.
- Benoist B., McLean E., Cogswell M., et al. (2008). Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005.
- Chen P., Bornhorst J., Aschner M. (2018). Manganese metabolism in humans. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 1;23:1655-1679.
- Chin A. (2018). Copper Deficiency Anemia and Neutropenia Due to Ketogenic Diet. *Pediatrics*. 5:141-145.
- Cordero D., Aguilar A.M., Carmen Casanovas E. V., Chessa K. (2019). Anemia in Bolivian children: a comparative analysis among three regions of different altitudes. <https://doi.org/10.1111/nyas.14038>
- Daher R., Karim Transfus Z. (2017). Iron metabolism: State of the art. *Clin Biol*. 24(3):115-119.
- Dalenius K., Borland E., Smith B., Polhamus B., Grummer-Strawn L. (2012). Centers for Disease Control and Prevention. *Pediatric Nutrition Surveillance* 2: 54-60.
- Erikson K.M., Aschner M. (2019). Manganese: Its Role in Disease and Health. *Life Sci*. 14:19.
- Jomova K., Valko M. (2011). Importance of iron chelation in free radical-induced oxidative stress and human disease. *Curr Pharm Des*. 17 (31): 3460-3473.
- Lanzkowsky P. (2016). Classification and Diagnosis of Anemia in Children. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 6(3): 32-41.
- Lutfi Jaber. (2010). Versus Ferric Gluconate in the Prevention of Iron Deficiency Anemia of Infancy. *Journal of Pediatric Hematology /Oncology*. 32(8):585-588.
- Mattiello V., Sizonenko S., Baleydi-er F., Bernard F. (2015). Iron deficiency with and without anemia in children: a brief update for caregivers. *Pol Arch Med Wewn*. 125(6):452-460.
- Mittal S., Boan A. (2020). Screening for Anemia in Children with Down Syndrome. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2(41): 141-144.
- Pavord S., Myers B., Robinson S. (2012). UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *British Committee for Standards in Haematology*. Br. J. Haematol. 156(5): 588-600.
- Reichert C.O., da Cunha J., Levy D., Maselli L.M.F., Bydlowski S.P., Spada C. (2017). Hepcidin: Homeostasis and Diseases Related to Iron Metabolism. *Acta Haematol*. 137(4):220-236.
- Robert D. Baker, Frank R. (2010). Diagnosis and Prevention of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Infants and Young Children (0–3 Years of Age). The Committee on Nutrition Pediatrics November. 5: 126-130 (5).
- Russo G., Guardabasso V., Romano F., Corti P., Samperi P., Condorelli A., Sainati L., Maruzzi M., Facchini E., Fasoli S., Giona F., Caselli D., Pizzato C., Marinoni M., Boscarol G. (2020). Monitoring oral iron therapy in children with iron deficiency anemia: an observational, prospective, multicenter study of AIEOP patients (*Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica*). *Hematol*. 99(3): 413-420.
- Santiago P. (2012). Ferrous versus Ferric Oral Iron Formulations for the Treatment of Iron Deficiency. *The Scientific World Journal*. 2: 2012.
- Semenova E.N. (2013). Advantages of iron + copper + manganese combination in treatment of iron deficiency conditions in children. *Вопросы практической педиатрии*. 8 (6): 120-126.
- Shadrin O.G., Marushko T.L., Marushko R.V. (2017). Approaches in diagnostics and treatment of anemia in children of early age suffering with intestinal diseases. *Дитячий лікар*. 5(6): 56-57.
- Taylor S., Rampton D. (2015). Treatment of iron deficiency anemia: practical considerations. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 1:8-13.
- Terpilowska S., Siwicki A.K. (2019). Pro- and antioxidant activity of chromium(III), iron(III), molybdenum(III) or nickel(II) and their mixtures. *Chem Biol Interact*. 25;298:43-51.
- WHO. (2015). The Global Prevalence of Anemia in 2011. Geneva: World Health Organization. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/177094/1/9789241564960\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/177094/1/9789241564960_eng.pdf?ua=1).
- Zhang H., Zhabeyev P., Wang S, Oudit G.Y. (2018). Role of iron metabolism in heart failure: From iron deficiency to iron overload. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 1865(7); 1:1925-1937.
- Ахмеджанова З.И. (2020) Макро- и микроэлементы в жизнедеятельности организма и их взаимосвязь с иммунной системой. *Журнал теоретической и клинической медицины*. 1: 16-21.
- Бобкова М.М., Куликова С.С., Семочкин С.В. (2012). Клиническая эффективность применения и переносимость препарата Тотема в лечении железодефицитной анемии. *Гематология и трансфузиология*. 7 (2): 56-63.
- Бугланов А.А., Тураев А.Т. (2002). Профилактика и лечение железодефицитных состояний мультиментарным препаратом Тотема. *Неврология*. 2: 36-36.
- Громова О.А. (2010). Анализ молекулярных механизмов воздействия железа (II), меди, марганца в патогенезе железодефицитной анемии. *Клиническая фармакология и фармакоэкономика*. 1: 1-9.
- Захарова И.Н. (2014). Коррекция дефицита железа: исторические и современные аспекты. *Современная педиатрия*. 8: 44-48.
- Квезерели-Коладзе А.Н., Мтварелидзе З.Г. (2010). Применение препарата Тотема при лечении железодефицитной анемии у детей раннего возраста. *Современная педиатрия*. 3(31): 35-38.
- Керимкулова Н.В. (2013). Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов синергидного воздействия железа, марганца и меди. *Репродуктивная эндокринология*. 12 (4): 101-108.
- Марушко Ю.В., Нагорн К.И. (2016). Лікування дітей з дисфункцією жовчного міхура і сфинктера Одді та залізодефіцитом. *Современная педиатрия*. 8(80):111-115.
- Марушко Ю.В., Нагорн К.И. (2017). Дефіцит заліза та білярна дисфункція у дітей. *Дитячий лікар*. 4(55): 5-9.
- Марушко Ю.В., Нагорн К.И. (2013). Досвід застосування комбінованого препарату заліза, міді і марганцю у дітей з патологією жовчовивідних шляхів та залізодефіцитними станами. *Современная педиатрия*. 4: 103-107
- Міністерство охорони здоров'я України. (2015). Наказ МОЗ України від 02.11.2015 р. № 709 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при залізодефіцитній анемії».
- Мтварелидзе З.Г., Квезерели-Коладзе А.Н. (2005). Эффективность препарата Тотема при лечении железодефицитной анемии у детей раннего возраста с сопутствующим дефицитом меди. *Georgian medical news*. 4:23-27.
- Свінціцький А.С., Гусева С.А., Скрипниченко С.В. (2010). Діагностика та лікування захворювань системи крові. Посібник для студентів та лікарів-інтернів. Київ: Медкнига: 148.
- Семенова Е.Н. (2013). Роль меди и марганца в метаболизме железа. *Врач*. 12: 47-52.
- Семочкин С.В. (2012). Клиническая эффективность применения препарата Тотема в лечении железодефицитной анемии у взрослых: гематологический ответ и улучшение качества жизни. *Клиническая медицина*. Земский врач. 1: 37-42.
- Сокур Т.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., Федорова Ю.В. (2013). Железодефицитная анемия и беременность. Роль меди и марганца в метаболизме железа. *Поликлиника*. 1(1): 57-60.
- Стуклов Н.И. (2012). Мета-анализ данных переносимости питьевой формы глюконата железа (II), меди и марганца (препарат Тотема) при лечении железодефицитной анемии у детей и взрослых. *Земский врач*. 15 (4):11-20.
- Стуклов Н.И. (2014). Эффективность и переносимость препаратов железа. *Поликлиника*. 2:48-54.
- Тарасова И.С. (2011) Железодефицитная анемия у детей и подростков. *Вопросы современной педиатрии*. 10 (2): 40-48.
- Устінов О.В. (2016). Діагностика та лікування залізодефіцитної анемії. *Український медичний часопис*. 2 (1): 136-141.

Статья поступила в редакцию 21.07.2020